

Aequivalente Schwefelsäure von 1 Uhr 51 Min. bis 2 Uhr 39 Min. (1—5) und je 25 ccm, enthaltend 4 g Jodkalium und 29.5 = 25 Aequivalenten Schwefelsäure bis 2 Uhr 25 Min.

No.	g Acridin	ccm Thiosulfat	pCt. Jodkalium zersetzt
1	0.0	5.0	0.83
2	0.004	6.32	1.05
3	0.008	7.18	1.19
4	0.016	8.33	1.35
5	0.032	9.43	1.57
6	0.0	7.0	1.16
7	0.004	8.05	1.34
8	0.008	8.4	1.39
9	0.016	9.04	1.50
10	0.032	9.92	1.65

Endlich ergab ein Versuch in den Doppelröhrchen, dass Jodwasserstoff und Acridin auf gleiche Strahlen reagiren. Belichtet wurden je 15 ccm, enthaltend 5 g Jodkalium und 25 Aequivalente Schwefelsäure im Liter, am 15. Juni von 12 Uhr 30 Min. bis 4 Uhr 45 Min. bei trübem Himmel. Der Verbrauch der einfach umschlossenen Lösung war 7.24 ccm, der von Wasser umspülten 8.26 ccm, der von Acridinlösung umspülten 3.46 ccm $\frac{2}{1000}$ -Thiosulfat.

Stettin. Privatlaboratorium.

394. Emil Fischer: Synthese der 1.5-Piperidindicarbonsäure.

[Aus dem I. chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 12. Juli 1901.)

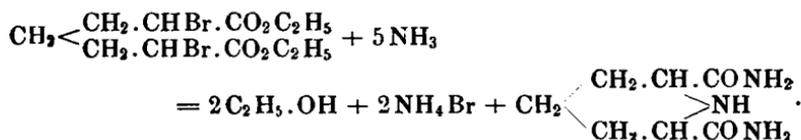
In der Hoffnung, die 1.5-Diaminopimelinsäure und daraus durch Abspaltung von Kohlensäure die 1.5-Diaminocaprinsäure (Lysin) zu erhalten, habe ich die Einwirkung von Ammoniak auf den Dibrompimelinsäureester,



untersucht.

Die Reaction verlief aber nicht im erwarteten Sinne, obschon das Ammoniak in grossem Ueberschuss und mit Ausschluss von Lösungsmitteln zur Anwendung kam. An Stelle der erwarteten Diaminösäure, beziehungsweise deren Amid, wurden zwei isomere Producte $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_3$ isolirt. Beide sind Doppelamide, denn sie verlieren bei der Verseifung mit Baryhydrat oder Bleioxyd zwei Stickstoffatome als Ammoniak und liefern dabei zwei isomere Dicarbonsäuren von der Formel $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}$.

Unter der Voraussetzung, dass der Dibrompimelinsäureester die oben angeführte, von Willstätter¹⁾ aufgestellte Structurformel hat, betrachte ich dieselben als stereoisomere Piperidindicarbonsäuren, deren Entstehung leicht zu erklären ist, bemerke aber, dass der directe Beweis für ihre Beziehungen zum Piperidin noch nicht erbracht ist. Die Bildung der Amide würde nach folgendem Schema erfolgen:



Piperidindicarbonsäuren sind durch die Arbeiten von Besthorn²⁾ und Königs³⁾ in grösserer Zahl bekannt geworden und ihre Stereoisomerie ist durch die Beobachtungen des Ersteren über die Hexahydrochinolinsäure so gründlich beleuchtet worden, dass hier wenig mehr zu thun bleibt. Ich habe mich deshalb in Anbetracht des ziemlich theuren Materials darauf beschränkt, die Existenz der beiden neuen Säuren festzustellen. Es liegt nahe, sie als *cis*- und *cis-trans*-Verbindungen zu betrachten, wie es Besthorn bei den Hexahydrochinolinsäuren gethan. Da mir aber die Schmelzpunkte allein für die Beurtheilung der Configuration nicht ausreichend zu sein scheinen, so unterscheide ich sie vorläufig als α - und β -Verbindung.

Vor sechs Jahren hat Willstätter⁴⁾ schon die Einwirkung von wässrigem Ammoniak auf die Dibrompimelinsäure untersucht, dabei aber nur Cyclopentendicarbonsäure gewonnen, während er später in Gemeinschaft mit W. v. Sicherer⁵⁾ aus Dibrommethyladipinsäureester mit methylalkoholischem Ammoniak Methylpyrrolidindicarbonsäure erhielt.

Die vorliegenden Resultate zeigen, dass die gleiche Neigung zur Bildung von Piperidinderivaten aus der Pimelinsäure besteht.

Einwirkung von flüssigem, trockenem Ammoniak auf Dibrompimelinsäureester.

Der Ester war nach der Vorschrift von Willstätter⁶⁾ dargestellt und seine Reinheit durch eine Brombestimmung geprüft.

Die Vermischung des Dibrompimelinsäureesters mit dem flüssigen Ammoniak lässt sich in Einschmelzröhren sehr leicht vornehmen, wenn man mit flüssiger Luft kühlt und im Uebrigen so verfährt, wie

¹⁾ Diese Berichte 28, 657 [1895].

²⁾ Diese Berichte 28, 3151 [1895]; 29, 2662 [1896].

³⁾ Diese Berichte 28, 3148 [1895].

⁴⁾ Diese Berichte 28, 657 [1895].

⁵⁾ Diese Berichte 32, 1290 [1899].

⁶⁾ Diese Berichte 28, 660 [1895].

es früher für die gleiche Operation mit flüssiger Salzsäure¹⁾ beschrieben wurde. Das Ammoniak war durch Calciumoxyd sorgfältig getrocknet und seine Menge wurde so gewählt, dass sein Volumen ungefähr das Dreifache des Esters betrug. In einem gewöhnlichen Rohre aus Jenenser Glas liessen sich so 14 g Ester auf einmal verarbeiten. Das verschlossene Rohr blieb bei gewöhnlicher Temperatur mehrere Tage stehen, wobei die gleich anfangs entstehende klare Mischung sich nur schwach gelb färbte. Vor dem Oeffnen muss das Rohr selbstverständlich wieder stark gekühlt werden. Lässt man dann das Ammoniak verdunsten und verjagt zum Schluss den durch die Reaction gebildeten Alkohol auf dem Wasserbade, so bleibt eine feste, schwach gelbliche, krystallinische Masse zurück, welche, neben reichlichen Mengen von Bromammonium, die beiden zuvor erwähnten Diamide, und zwar das eine in freiem Zustande, das andere als bromwasserstoffsäures Salz enthält. Getrennt werden die Producte durch ihre verschiedene Löslichkeit in Wasser.

α -1.5-Piperidindicarbonsäurediamid.

Der feste Rückstand, welcher beim Verdunsten der Ammoniaklösung bleibt und dessen Menge fast dieselbe wie diejenige des angewandten Dibrompimelinsäureesters ist, wird mit der gleichen Quantität kaltem Wasser (etwa 10°) sorgfältig ausgelaugt, dann scharf abgesaugt und mit sehr wenig Eiswasser gewaschen. Dabei bleibt das Amid der α -Piperidindicarbonsäure zum Theil zurück. Das Product enthält aber auch manchmal noch kleine Mengen vom bromwasserstoffsäuren Salz des zweiten Amids.

Es wird deshalb nochmals aus der gleichen Gewichtsmenge heissem Wasser umkrystallisirt und ist dann in der Regel bromfrei.

Die beste Ausbeute an diesem Product betrug 17 pCt. des angewandten Brompimelinsäureesters. Zweifellos entstehen erhebliche Verluste bei der Isolirung der doch ziemlich leicht löslichen Substanz.

Für die Analyse wurde das Präparat nochmals aus Wasser umkrystallisirt und im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet. Es enthält dann 1 Mol. Wasser.

0.1828 g Sbst.: 0.2967 g CO₂, 0.1317 g H₂O. — 0.2196 g Sbst.: 43 cem N (22°, 760 mm).

C₇H₁₃O₂N₃ + H₂O. Ber. C 44.44, H 7.94, N 22.22.

Gef. » 44.27, » 8.01, » 22.19.

Das Wasser entweicht völlig beim zweistündigen Erhitzen auf 109°.

0.4174 g Sbst.: 0.0402 g H₂O. — 0.2112 g Sbst.: 0.0202 g H₂O.

C₇H₁₃O₂N₃ + H₂O. Ber. H₂O 9.52. Gef. H₂O 9.63, 9.56.

¹⁾ Sitzungsberichte der Berl. Academie 1901, 318.

Die wasserfreie Substanz gab folgende Zahlen:

0.1796 g Sbst.: 0.3236 g CO₂, 0.1273 g H₂O. — 0.1249 g Sbst.: 27 ccm N (22°, 759 mm).

C₇H₁₃O₂N₃. Ber. C 49.12, H 7.60, N 24.56.

Gef. » 49.14, » 7.87, » 24.46.

Das Amid krystallisirt aus Wasser in farblosen, kleinen Platten, welche unter dem Mikroskop meist sechsseitig erscheinen. Es schmilzt beim schnellen Erhitzen im Capillarrohr, einerlei ob es vorher getrocknet oder wasserhaltig ist, nach vorherigem Sintern bei 228—229° (corr.) und zersetzt sich sehr bald nachher unter Gasentwicklung und Braunfärbung. Es löst sich in Wasser, zumal in der Wärme, sehr leicht und dann successive schwerer in Alkohol, Aceton, Aether, Benzol; in Ligroin ist es ganz unlöslich. Seine wässrige Lösung färbt rothes Lakmuspapier blau, ist aber fast ohne Wirkung auf Curcumpapier. In der verdünnten schwefelsauren Lösung erzeugt Phosphorwolframsäure zuerst einen krystallinischen Niederschlag, löst denselben aber, im Ueberschuss angewandt, wieder auf.

Die Verbindung bildet mit Mineralsäuren beständige Salze. Zur Darstellung des Bromhydrats wurde das Amid mit starker Bromwasserstoffsäure ($\frac{5}{4}$ der berechneten Menge) und Alkohol verrieben, dann filtrirt, mit Alkohol gewaschen und schliesslich aus wenig warmem Wasser umkrystallisirt. Die so gewonnenen, manchmal als unregelmässige sechsseitige Platten, häufig aber auch sehr flächenreich ausgebildeten Krystalle, welche beim raschen Erhitzen unter Aufschäumen gegen 290° schmelzen, waren für die Analyse nochmals aus Wasser umkrystallisirt. Die Bestimmung des Bromgehaltes (gef. 27.61) ist nicht ausreichend für die sichere Aufstellung einer Formel, spricht aber dafür, dass das Salz nur 1 Mol. Bromwasserstoff enthält.

α-1.5-Piperidindicarbonsäure.

Die Darstellung aus dem reinen Diamid ist sehr einfach. Man kocht dasselbe mit überschüssigem, starkem Barytwasser, bis die Ammoniakentwicklung aufhört, fällt dann den Baryt quantitativ mit Schwefelsäure und verdampft das Filtrat. Die Säure wird entweder aus sehr wenig Wasser oder aus verdünntem Alkohol umkrystallisirt. Sie bildet kleine Tafeln, welche häufig sechseckig, manchmal aber auch vierseitig und wie Briefcouverts ausgebildet sind.

Nach dem Trocknen im Vacuum über Schwefelsäure enthält sie 1 Mol. Krystallwasser, welches beim Erhitzen auf 109° noch nicht entweicht.

0.1306 g Sbst.: 0.2112 g CO₂, 0.0823 g H₂O. — 0.1563 g Sbst.: 0.2518 g CO₂, 0.0986 g H₂O. — 0.1275 g Sbst.: 7.7 ccm N (13°, 759 mm).

C₇H₁₁O₄N + H₂O. Ber. C 43.98, H 6.80, N 7.32.

Gef. » 44.10, 43.94, » 7.00, 7.01, » 7.13.

Das Krystallwasser entweicht beim dreistündigen Erhitzen auf 134°.

0.0941 g Sbst.: 0.0089 g H₂O. — 0.4599 g Sbst.: 0.0430 g H₂O.

C₇H₁₁O₄N + H₂O. Ber. H₂O 9.42. Gef. H₂O 9.46, 9.35.

Die wasserfreie Säure, welche sehr hygroskopisch ist, gab folgende Zahlen:

0.1752 g Sbst.: 0.3105 g CO₂, 0.1038 g H₂O.

C₇H₁₁O₄N. Ber. C 48.55, H 6.36.

Gef. » 48.33, » 6.58.

Die Säure schmilzt im Capillarrohr gegen 258° (corr.) unter starkem Aufschäumen, bei höherer Temperatur tritt theilweise Verkohlung ein, und gleichzeitig entwickelt sich ein piperidinähnlicher Geruch. In Alkohol ist die Substanz ziemlich schwer, in Aether fast unlöslich. Sie reagirt stark sauer und wird durch Phosphorwolframsäure aus verdünnter Lösung nicht gefällt.

Das Kupfersalz, welches durch halbstündiges Kochen der 1-procentigen wässrigen Lösung mit überschüssigem, gefällttem Kupferoxyd leicht zu bereiten ist, bildet eine stark blaue Lösung, aus der beim Abkühlen schon ein Theil auskrystallisirt. Den Rest gewinnt man durch Concentriren. Die Krystalle sind hellblau mit einem Stich in's Grünliche. Zur Analyse wurden sie bei 140° getrocknet.

0.1612 g Sbst.: 0.0544 g CuO. — 0.1583 g Sbst.: 0.0534 g CuO. — 0.3005 g Sbst.: 0.1018 g CuO.

C₇H₉O₄NCu. Ber. Cu 27.12. Gef. Cu 27.06, 26.96, 27.07.

Wegen der geringen Löslichkeit ist das Kupfersalz auch für die Isolirung der Säure brauchbar. So leistet es ganz gute Dienste bei der Verarbeitung der Mutterlauge, welche nach dem Auskrystallisiren der beiden Diamide bleibt. Man verfährt dabei folgendermaassen.

Das Gemisch von Bromammonium und Amiden wird in der 20-fachen Menge Wasser gelöst und mit überschüssigem gelbem Bleioxyd 5—6 Stunden gekocht, bis die Ammoniakentwicklung beendet ist. Das Filtrat, welches frei von Halogen sein muss, wird durch Schwefelwasserstoff entbleit, nach Verjagen des Schwefelwasserstoffs mit Wasser genügend verdünnt und schliesslich eine halbe Stunde mit gefällttem Kupferoxyd gekocht. Bei genügender Concentration scheidet dann die blaue Lösung beim Abkühlen das α -1.5-piperidindicarbonsaure Kupfer ab. Bei Anwendung von 20 g Dibrompimelinsäureester betrug die Menge des hier gewonnenen Kupfersalzes 1.4 g und die daraus in Freiheit gesetzte Säure gab folgende Zahlen:

0.1407 g Sbst.: 0.2281 g CO₂, 0.0837 g H₂O. — 0.1431 g Sbst.: 8.8 ccm N (19°, 768 mm).

C₇H₁₁O₄N + H₂O. Ber. C 43.98, H 6.80, N 7.32.

Gef. » 44.21, » 6.89, » 7.15.

β -1.5-Piperidindicarbonsäurediamid.

Wie erwähnt, befindet sich dasselbe als Bromhydrat in der wässrigen Mutterlauge, welche bei der Gewinnung des isomeren Amids resultirt. Die Lösung wird concentrirt und dann in der Kälte der Krystallisation überlassen, wobei das Bromhydrat ausfällt, während Bromammonium und andere Producte in Lösung bleiben. Das Salz, dessen Menge etwa 15 pCt. des angewandten Dibrompimelinsäureesters beträgt, muss durch wiederholtes Krystallisiren aus sehr wenig Wasser gereinigt werden. Es bildet dann hübsche, zuweilen centimeterlange, farblose Prismen, welche an den Enden zugespitzt und häufig zu Büscheln verwachsen sind. Beim raschen Erhitzen im Capillarrohr bräunen sie sich gegen 270° und schmelzen unter lebhaftem Aufschäumen gegen 280°. Für die Analyse war das Salz bei 109° getrocknet. Der Bromgehalt passt am besten zu der Annahme, dass das Salz 1 Mol. Krystallwasser enthält.

0.1601 g Sbst.: 0.1120 g AgBr. — 0.1547 g Sbst.: 0.1079 g AgBr.

$C_7H_{13}O_3N_3 \cdot HBr + H_2O$. Ber. Br 29.63. Gef. Br 29.77, 29.68.

Leider war aber die directe Bestimmung des Wassers nicht möglich, da es bei 135° noch festgehalten wird und bei 150° schon tiefer gehende Zersetzung eintritt.

Zur Verwandlung in das freie Diamid wurde das Bromhydrat in der 20-fachen Menge kaltem Wasser gelöst und unter Schütteln so lange aufgeschlämmtes Silberoxyd zugefügt, bis alles Halogen gefällt war. Das Filtrat wurde durch tropfenweisen Zusatz von sehr verdünnter Salzsäure von den kleinen Mengen gelösten Silbers befreit und nach dem Klären mit Thierkohle zur Krystallisation verdampft. Das Diamid schied sich dabei in kleinen, farblosen Prismen ab, deren Menge 73 pCt. der Theorie betrug. Es wurde für die Analyse nochmals aus sehr wenig Wasser umkrystallisirt und im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet. Zum Unterschied von der isomeren Verbindung enthält es kein Krystallwasser.

0.1523 g Sbst.: 0.2742 g CO_2 , 0.1060 g H_2O . — 0.2205 g Sbst.: 47.6 ccm N (21°, 759 mm).

$C_7H_{13}O_3N_3$. Ber. C 49.12, H 7.60, N 24.56.

Gef. » 49.10, » 7.73, » 24.54.

Das Diamid schmilzt beim Erhitzen im Capillarrohr bei 225—226° (corr.) zwar ohne Gasentwicklung, aber unter Bräunung. Es ist in Wasser so leicht löslich, dass in der Hitze etwa die dreifache Menge genügt, und da auch die Löslichkeit in kaltem Wasser noch erheblich ist, so bringt jede Krystallisation starke Verluste. In Alkohol ist die Verbindung viel schwerer löslich und in Aether oder Benzol fast unlöslich. Die wässrige Lösung reagirt alkalisch, und die schwefelsaure Lösung giebt mit Phosphorwolframsäure einen starken, aus Nadeln bestehenden Niederschlag, welcher zum Unterschied von dem isomeren

Amid durch den Ueberschuss des Fällungsmittels nicht gelöst wird. Leider erfolgt aber diese Lösung, wenn die beiden Amide mit einander gemischt sind, sodass der Versuch, sie durch Phosphorwolframsäure zu trennen, erfolglos blieb.

β -1.5-Piperidindicarbonsäure.

An Stelle des freien Diamids lässt sich für die Bereitung der Säure auch das Bromhydrat direct verwenden. Man kocht dasselbe mit überschüssigem 10-procentigem Barytwasser etwa $\frac{1}{2}$ Stunde, bis die Ammoniakentwicklung beendet ist, fällt den überschüssigen Baryt mit Kohlensäure und schüttelt das Filtrat, nachdem ihm einige Tropfen verdünnter Schwefelsäure zugefügt sind, bei gewöhnlicher Temperatur mit überschüssigem, gepulvertem Silbersulfat, bis alles Halogen gefällt ist. Schliesslich wird mit Thierkohle geklärt, das Filtrat mit Schwefelwasserstoff entsilbert, die Mutterlauge zunächst durch Kochen vom Schwefelwasserstoff befreit, dann die Schwefelsäure genau mit Baryhydrat ausgefällt und nach abermaliger Filtration bis zur Krystallisation eingedampft. In der Kälte fällt dann die β -Piperidindicarbonsäure in farblosen Krystallen so vollständig aus, dass die Ausbeute 90–95 pCt. der Theorie beträgt. Zur Analyse wurde die Substanz nochmals aus heissem Wasser umkrystallisirt und im Vacuum über Phosphorsäureanhydrid getrocknet. Abweichend von der α -Säure enthält das Präparat kein Krystallwasser.

0.1524 g Sbst.: 0.2704 g CO₂, 0.0900 g H₂O. — 0.1466 g Sbst.: 10.6 ccm N (24°, 763 mm).

C₇H₁₁O₄N. Ber. C 48.55, H 6.36, N 8.09.

Gef. » 48.39, » 6.56, » 8.14.

Im Capillarrohr erhitzt, schmilzt sie unter starkem Aufschäumen gegen 281° (corr.), mithin ungefähr 23° höher als die α -Verbindung. Bei höherer Temperatur treten die gleichen Erscheinungen wie bei der Letzteren ein. Sie löst sich ziemlich leicht in heissem Wasser und scheidet sich aus der gesättigten Lösung beim Erkalten sehr rasch wieder ab. Sie bildet dabei farblose, glänzende, häufig flächenreiche Krystalle, welche denen der α -Säure ziemlich ähnlich sind. In Alkohol ist sie sehr schwer und in Aether, Benzol, Ligroïn fast unlöslich. Das Kupfersalz, welches durch Kochen der wässrigen Lösung mit gefällttem Kupferoxyd leicht zu gewinnen ist, bildet eine blaue Lösung und ist in kaltem Wasser ziemlich schwer löslich. In verdünnter schwefelsaurer Lösung wird sie von Phosphorwolframsäure nicht gefällt.

Schliesslich sage ich Hrn. Dr. F. Bethmann für die gute Hilfe, welche er bei obigen Versuchen leistete, besten Dank.